

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Juli 2005 (14.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/063750 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 473/04,
487/04, A61K 31/522, 31/5025, A61P 5/50, 3/10, C07D
487/04, 237/00, 235/00

(DE). THOMAS, Leo [DE/DE]; Georg-Schinbain-Str.
221, 88400 Biberach (DE). TADAYYON, Mohammad
[GB/DE]; Schülinstrasse 31, 89083 Ulm (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014399

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Dezember 2004 (17.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 60 835.4 23. Dezember 2003 (23.12.2003) DE
10 2004 046 530.4
24. September 2004 (24.09.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von DE, US): BOEHRINGER INGELHEIM INTER-
NATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIMMELSBACH,
Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach
(DE). LANGKOPF, Elke [DE/DE]; Schloss 3, 88447
Warthausen (DE). ECKHARDT, Matthias [DE/DE];
Kirschenweg 7, 88400 Biberach (DE). HAUDEL, Nor-
bert [DE/DE]; Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

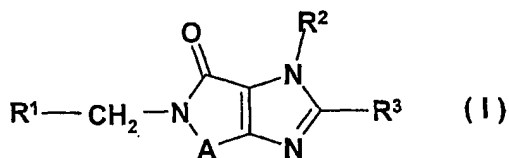
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BICYCLIC IMIDAZOLE COMPOUNDS, THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: BICYCLISCHE IMIDAZOLVERBINDUNGEN, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG
ALS ARZNEIMITTEL



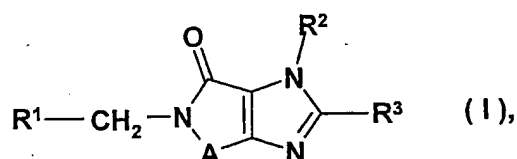
(57) Abstract: The invention relates to bicyclic imidazole com-
pounds of general formula (I), in which R¹ to R³ and A are defined
as cited in Claims 1 to 8, and to tautomers, stereoisomers, mix-
tures and salts thereof that have valuable pharmacological prop-
erties, particularly an inhibiting effect upon the activity of the en-
zyme dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft bi-
cyclische Imidazolverbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R¹ bis R³ und A wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind,
deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf-
weisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

WO 2005/063750 A1

Bicyclische Imidazolverbindungen, deren Herstellung und deren Verwendung
als Arzneimittel

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue bicyclische Imidazolverbindungen der allgemeinen Formel



- 10 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung
- 15 von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.

20

In der obigen Formel I bedeuten

- R¹ eine durch die Reste R¹⁰ bis R¹² substituierte Pyridinyl-, Phenylpyridinyl-, (Pyridinylphenyl)carbonyl-, Chinolinyl-, Phenylchinolinyl-, Isochinolinyl-, Phenylisochinolinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten
- 25 Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und

R¹⁰ ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,
eine C₁-₄-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁-₄-Alkyloxygruppe,

- eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Morpholin-4-yl-Gruppe,
eine C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-Gruppe,
5 eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-Gruppe,
eine C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe,
eine Cyano-, Aminocarbonyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)carbonyl-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Mor-
10 pholin-4-ylcarbonyl-Gruppe,
eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,
eine C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe,
eine C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkynylgruppe,
eine C₃₋₄-Alkenyloxy- oder C₃₋₄-Alkinyloxygruppe,
15 eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyloxygruppe,
eine C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe oder
eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C₁₋₃-alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,
20 R¹¹ und R¹², die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom,
ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluor-
methyl-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyano-Gruppe
bedeuten,
oder eine durch die Reste R¹⁰ bis R¹² substituierte Pyridazinyl-, Phenylpyridazinyl-,
25 (Pyridazinylphenyl)carbonyl-, Pyrimidinyl-, Phenylpyrimidinyl-, (Pyrimidinylphenyl)-
carbonyl-, Pyrazinyl-, Phenylpyrazinyl-, (Pyrazinylphenyl)carbonyl-, Cinnoliny-,
Phenylcinnoliny-, Chinazolinyl-, Phenylchinazolinyl-, Phthalazinyl-, Phenylphthala-
ziny-, Chinoxaliny-, Phenylchinoxaliny-, Naphthyridiny- oder Phenylnaphthyridiny-
Gruppe, wobei mindestens ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen
30 durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und R¹⁰ bis R¹² wie vorstehend erwähnt
definiert sind,

R² eine 2-Methyl-2-propen-1-yl-, 2-Chlor-2-propen-1-yl- oder 3-Brom-2-propen-1-yl-Gruppe,

eine 1-Buten-1-yl-, 3-Methyl-1-buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl-, 2-Methyl-2-buten-1-yl- oder 2,3-Dimethyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe oder

eine Benzyl-, 2-Fluorbenzyl-, 2-Chlorbenzyl-, 2-Brombenzyl- oder 2-Cyanobenzyl-Gruppe,

R³ eine 3-Aminopiperidin-1-yl-, 3-Amino-azepan-1-yl-, Piperazin-1-yl- oder [1,4]-Diazepan-1-yl-Gruppe

oder eine durch die Reste R⁴ und R⁵ substituierte Aminogruppe, in der

R⁴ eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe und
R⁵ eine 2-Aminoethyl-Gruppe bedeuten, wobei der Ethyl-Teil der 2-Aminoethyl-Gruppe durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

und A eine -CO-N(R⁶)- Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

R⁶ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl- oder Arylgruppe bedeutet,

eine durch R⁶ substituierte -CH=CH- Gruppe, wobei R⁶ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine $-C(R^7)=N$ - Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

5 R^7 ein ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl- oder Arylgruppe bedeutet,

oder eine $-N=C(R^7)$ - Gruppe, wobei das Kohlenstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und R^7 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen eine durch R^{10} und R^{11} substituierte Phenylgruppe zu verstehen ist und R^{10} und R^{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 und die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkenylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

20

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R^1 eine durch die Reste R^{10} und R^{11} substituierte Pyridinyl-, Phenylpyridinyl-, (Pyridinylphenyl)carbonyl-, Chinolinyl-, Phenylchinolinyl-, Isochinolinyl-, Phenylisochinolinyl-
25 oder Phenanthridinyl-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und

R^{10} und R^{11} , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyano-Gruppe
30 bedeuten,

oder eine durch die Reste R^{10} und R^{11} substituierte Pyrimidinyl-, Phenylpyrimidinyl-,
(Pyrimidinylphenyl)carbonyl-, Chinazolinyl-, Phenylchinazolinyl-, Chinoxaliny-,
Phenylchinoxaliny- oder Naphthyridinyl-Gruppe, wobei mindestens ein Stick-
stoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert
5 ist, und R^{10} und R^{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R^2 eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

R^3 eine 3-Aminopiperidin-1-yl-, Piperazin-1-yl- oder [1,4]-Diazepan-1-yl-Gruppe, oder
10 eine durch die Reste R^4 und R^5 substituierte Aminogruppe, in der

R^4 eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe und
 R^5 eine 2-Aminoethyl-Gruppe bedeuten, wobei der Ethyl-Teil der 2-Amino-
15 ethyl-Gruppe durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

und A eine $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$ Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem
Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

20 R^6 eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl- oder Phenylgruppe
bedeutet,

oder eine $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^7)-$ Gruppe, wobei das Kohlenstoffatom dieser Gruppe mit dem
Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

25 R^7 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und
deren Salze.

30

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

5 R^1 eine durch die Reste R^{10} und R^{11} substituierte Phenylpyridinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und

R^{10} ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Methoxy- oder Cyano-Gruppe und
 R^{11} ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-Gruppe bedeuten,

10

oder eine durch die Reste R^{10} und R^{11} substituierte Phenylpyrimidinyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl- oder Naphthyridinyl-Gruppe, wobei mindestens ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und R^{10} und R^{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15

R^2 eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

R^3 eine 3-Aminopiperidin-1-yl-, Piperazin-1-yl- oder [1,4]-Diazepan-1-yl-Gruppe, oder

20 eine durch die Reste R^4 und R^5 substituierte Aminogruppe, in der

R^4 eine Methylgruppe und

R^5 eine 2-Aminoethyl-Gruppe bedeuten, wobei der Ethyl-Teil der 2-Aminoethyl-Gruppe durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

25

und A eine $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$ Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

R^6 eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

30

oder eine $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^7)-$ Gruppe, wobei das Kohlenstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

R^7 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und
5 deren Salze.

Eine erste Untergruppe betrifft diejenigen Verbindungen der obigen Formel I, in
denen R^1 , R^2 und A wie bereits erwähnt definiert sind und R^3 eine 3-Aminopiperidin-
1-yl-Gruppe darstellt, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Ge-
10 mische und deren Salze.

Eine zweite Untergruppe betrifft diejenigen Verbindungen der obigen Formel I, in
denen R^1 , R^2 und A wie bereits erwähnt definiert sind und R^3 eine Piperazin-1-yl-
Gruppe darstellt, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische
15 und deren Salze.

Eine dritte Untergruppe betrifft diejenigen Verbindungen der obigen Formel I, in
denen R^1 , R^2 und A wie bereits erwähnt definiert sind und R^3 eine [1,4]-Diazepan-1-
yl-Gruppe darstellt, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische
20 und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I,
in denen

25 R^1 eine Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Methylisochinolinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe,
wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoff-
atom substituiert ist,

30 eine Chinazolinyl- oder Methylchinazolinyl-Gruppe, wobei ein Stickstoffatom der vor-
stehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist,

oder eine Chinoxalinygruppe, in der beide Stickstoffatome durch Sauerstoffatome substituiert sind;

R^2 eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

5

R^3 eine 3-Aminopiperidin-1-yl- oder eine Piperazin-1-yl-Gruppe

und A eine $-CO-N(R^6)-$ Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und R^6 eine Methylgruppe

10 bedeutet,

oder eine $-N=C(R^7)-$ Gruppe, wobei das Kohlenstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und R^7 ein Wasserstoffatom bedeutet,

15

bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze;

insbesondere sind folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I zu nennen:

20

(a) 1-[(4-Methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(b) 1-[(1-Oxy-chinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

25

(c) 1-[(3-Methyl-2-oxy-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

30

(d) 1-[(5-Oxy-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

- (e) 1-[(3-Oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (f) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-oxy-chinolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,
- (g) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,
- (h) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,
- (i) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,
- (j) 1-[(2-Oxy-isochinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und
- (k) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-(2-oxy-isochinolin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

- Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^1 , R^2 und A wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z^1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-,

5 Sulfanyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine

Methansulfonyl- oder Methansulfonyloxygruppe darstellt, mit R^3 -H, dessen

Enantiomeren oder dessen Salzen, wobei R^3 wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol,

10 Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylen-

glycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether, N-Methyl-pyrrolidin-2-on oder Sul-

folan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen

Base, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären

organischen Base, z.B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin

15 (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel

dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers

wie einem Alkalihalogenid oder einem Katalysator auf Palladiumbasis bei Tempera-

turen zwischen -20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10

und 120°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder

20 in einem Überschuß der Aminoverbindung R^3 -H durchgeführt werden.

b) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



25

in der R^1 , R^2 und A wie eingangs definiert sind und R^3 eine der für R^3 eingangs

definierten Gruppen darstellt, in denen die Amino- oder Imino-Gruppe durch eine

Schutzgruppe wie eine tert.-Butyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Formyl- oder

Trifluoracetyl-Gruppe geschützt ist, wobei für die Amino-Funktion zusätzlich die

30 Phthalylgruppe in Betracht kommt.

Die Abspaltung des tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C.

Die Abspaltung des Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung der Formyl- und der Trifluoracetylgruppe erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommen als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Imino-
gruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-,
Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und
für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

5

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes er-
folgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser,
Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Was-
ser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure
10 oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder
aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0
und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt
15 jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines
Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol,
Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Sä-
re wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei
Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7
20 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxy-
benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von
Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugs-
25 weise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder
durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines
Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit
30 einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie
Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit

Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

- 5 Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

- 10 Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

- 15 So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Inter-
20 science, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auf-
trennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

25

- Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und
30 ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien

Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch
5 aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen
10 Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

15 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis III sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis X).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der
20 allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:
25

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of
30 intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10 mM Tris

HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

5 Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zu-

10 pipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubilisiertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die

15 Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Test-

20 substanzen, ausgedrückt als IC₅₀ Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	DPP IV-Hemmung IC ₅₀ [nM]
1	2
1(1)	1
1(2)	4
1(3)	6
1(4)	2

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich; da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1 an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

- 5 Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prä-
- 10 vention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, Prädiabetes, Verminderung der Glukosetoleranz oder Veränderungen im Nüchternblutzucker, diabetische Komplikationen (wie z.B. Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathien), metabolische Azidose oder Ketose, reaktiver Hypoglykämie, Insulinresistenz, Metabolischem Syndrom, Dyslipidämien unterschiedlichster
- 15 Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern
- 20 oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole
- 25 Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika
- 30 oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen der Atemwege einsetzbar. Ebenso sind sie

zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen wie z.B. Reizdarmsyndrom (IBS), Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa ebenso wie bei Pankreatitis geeignet. Des weiteren wird erwartet, daß sie bei jeglicher Art von Verletzung oder Beeinträchtigung im Gastrointestinaltrakt eingesetzt werden können wie

5 auch z.B. bei Kolitiden und Enteriden. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem poly-

10 zystischen Ovarialsyndrom steht. Auf der anderen Seite sind diese Substanzen geeignet, die Motilität der Spermien zu beeinflussen und sind damit als Kontrazeptiva zur Verwendung beim Mann einsetzbar. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen, sowie bei allen Indikationen sinnvoll eingesetzt werden können, bei

15 denen Wachstumshormon verwendet werden kann. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auf Grund ihrer Hemmwirkung gegen DPP IV auch geeignet zur Behandlung von verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie z.B. rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Thyreoditiden und Basedow'scher Krankheit etc.. Darüberhinaus können sie eingesetzt werden bei viralen Erkrankungen wie auch z.B.

20 bei HIV Infektionen, zur Stimulation der Blutbildung, bei benigner Prostatahyperplasie, bei Gingivitiden, sowie zur Behandlung von neuronalen Defekten und neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. Morbus Alzheimer. Beschriebene Verbindungen sind ebenso zu verwenden zur Therapie von Tumoren, insbesondere zur Veränderung der Tumordinvasion wie auch Metastatisierung, Beispiele hier sind die Anwendung bei T-Zell Lymphomen, akuter lymphoblastischer Leukämie, zellbasierende

25 Schilddrüsenkarzinome, Basalzellkarzinome oder Brustkarzinome. Weitere Indikationen sind Schlaganfall, Ischämien verschiedenster Genese, Morbus Parkinson und Migräne. Darüberhinaus sind weitere Indikationsgebiete follikuläre und epidermale Hyperkeratosen, erhöhte Keratinozytenproliferation, Psoriasis, Enzephalomyelitiden,

30 Glomerulonephritiden, Lipodystrophien, sowie psychosomatische, depressive und neuropsychiatrische Erkrankungen verschiedenster Genese.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570) und -Antagonisten, PPAR-gamma/alpha Modulatoren (z.B. KRP 297), PPAR-gamma/alpha/delta Modulatoren, AMPK-Aktivatoren, ACC1 und ACC2 Inhibitoren, DGAT-Inhibitoren, SMT3-Rezeptor-Agonisten, 11 β -HSD-Inhibitoren, FGF19-Agonisten oder -Mimetika, alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), andere DPPIV Inhibitoren, alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloge, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben SGLT2-Inhibitoren wie T-1095 oder KGT-1251 (869682), Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, PPAR-alpha agonisten, PPAR-delta agonisten, ACAT Inhibitoren (z.B. Avasimibe) oder Cholesterolresorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, Hemmstoffe des ilealen Gallensäuretransportes, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder LXRAalpha Antagonisten, LXRbeta Agonisten oder LXRAalpha/beta Regulatoren oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin, Dexfenfluramin, Axokine, Antagonisten des Cannabinoid1 Rezeptors, MCH-1 Rezeptorantagonisten, MC4 Rezeptor Agonisten, NPY5 oder NPY2 Antagonisten oder β_3 -Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677 ebenso wie Agonisten des 5HT2c Rezeptors.

Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. AII Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika, β -Blocker, Ca-Antagonisten und anderen oder Kombinationen daraus geeignet.

- Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x
- 5 täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Was-
- 10 ser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.
- 15 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

1-[(4-Methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- 5 Ein Gemisch aus 300 mg 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin, 151 mg 2-Chlormethyl-4-methyl-chinazolin-3-oxid und 220 mg Kaliumcarbonat in 50 ml Acetonitril wird sieben Minuten in der Mikrowelle bei 170 °C erhitzt. Anschließend wird das Acetonitril abdestilliert und der Kolbenrückstand über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (100:0 auf 90:10) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 121 mg (29 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 589 [M+H]⁺

15

Beispiel II

3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- Zu 15.00 g 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin und 16.00 g Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylsulfoxid werden 11.00 g (R)-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin gegeben und die dicke hellbeige Suspension wird vier Stunden mit einem mechanischen Rührer bei ca. 114°C gerührt. Dann werden nochmals 900 mg (R)-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin, gelöst in 10 ml Dimethylsulfoxid, zum Reaktionsgemisch gegeben und dieses wird weitere zwei Stunden bei 114°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit reichlich Wasser verdünnt. Der entstandene Niederschlag wird gründlich verrieben, bis keine Klumpen mehr vorhanden sind, und absaugt. Der helle Feststoff wird erneut mit Wasser aufgeschlämmt, abgesaugt, mit Wasser und Diethylether nachgewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 19.73 g (94 % der Theorie)

- 30 R_F-Wert: 0.64 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417 [M+H]⁺

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-[(*R*)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-butin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

5 (Durchführung in N,N-Dimethylformamid bei 80°C).

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 387 [M+H]⁺

Beispiel III

10 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

Zu 30.17 g 3-Methyl-8-brom-xanthin und 27.00 ml Hünigbase in 370 ml N,N-Dimethylformamid werden 17.06 g 1-Brom-2-butin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann wird nochmals 1 ml 1-Brom-2-butin nachgesetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Auf-

15 arbeitung wird das Reaktionsgemisch mit ca. 300 ml Wasser verdünnt. Der entstandene helle Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Der Filterkuchen wird mit wenig Ethanol und Diethylether gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 30.50 g (84 % der Theorie)

20 R_F-Wert: 0.24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 297, 299 [M+H]⁺

Beispiel IV

1-[(1-Oxy-chinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxy-

25 carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hergestellt durch Erhitzen von 450 mg 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin, 245 mg 2-Chlormethyl-chinolin-1-oxid und 800 mg Kaliumcarbonat in 5 ml N,N-Dimethylformamid auf 80 °C.

Ausbeute: 622 mg (100 % der Theorie)

30 R_F-Wert: 0.26 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

Analog Beispiel IV werden folgenden Verbindungen erhalten:

- (1) 1-[(3-Methyl-2-oxy-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
- 5 R_F -Wert: 0.17 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 588 [M+H]^+$
- (2) 1-[(5-Oxy-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
- 10 R_F -Wert: 0.47 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 624 [M+H]^+$
- (3) 1-[(3-Oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
- 15 R_F -Wert: 0.29 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 575 [M+H]^+$
- (4) 1-[(1,4-Dioxy-chinoxalin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
- 20 R_F -Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 591 [M+H]^+$
- (5) 2-[(*R*)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-oxy-chinolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on
- 25 Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 544 [M+H]^+$
- (6) 2-[(*R*)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-methyl-2-oxy-isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on
- 30 Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 558 [M+H]^+$
- (7) 2-[(*R*)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-butin-1-yl)-5-[(5-oxy-phenanthridin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 594 [M+H]⁺

(8) 2-[(*R*)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 545 [M+H]⁺

(9) 2-[(*R*)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1,4-dioxy-chinoxalin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺

10

(10) 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 439, 441 [M+H]⁺

15

(11) 2-[(*R*)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 559 [M+H]⁺

20

(12) 1-[(2-Oxy-isochinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

25

(13) 2-[(*R*)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-butin-1-yl)-5-(2-oxy-isochinolin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R_F-Wert: 0.10 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 98:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 544 [M+H]⁺

30

Beispiel V1-Chlormethyl-3-methyl-isochinolin-2-oxid

- Eine Lösung aus 300 mg 1-Chlormethyl-3-methyl-isochinolin in 3 ml Methylenchlorid wird mit 390 mg 3-Chlorperoxybenzoesäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit etwas Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das feste, gelbliche Rohprodukt wird mit tert.-Butylmethylether verrieben, abgesaugt, mit tert.-Butylmethylether nachgewaschen und getrocknet.
- 5 Ausbeute: 285 mg (88 % der Theorie)
R_F-Wert: 0.31 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 3:2)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 208, 210 [M+H]⁺

Analog Beispiel V wird folgende Verbindung erhalten:

- 15 (1) 6-Chlormethyl-phenanthridin-5-oxid
R_F-Wert: 0.66 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 3:2)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 244, 246 [M+H]⁺

20 Beispiel VI

2-Brommethyl-chinazolin-3-oxid

- Eine Lösung von 1.00 g 2-Methyl-chinazolin-3-oxid in 30 ml Eisessig wird tropfenweise mit einer Lösung von 0.48 ml Brom in 10 ml Eisessig versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch noch zwei Stunden bei 80 °C gerührt. Der Eisessig wird größtenteils abdestilliert und der Rückstand mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verrührt. Der ausgefallene, klumpige Niederschlag wird in Essigester aufgenommen. Der Essigester wird wieder abdestilliert und der feine Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol und tert.-Butylmethylether gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester als Laufmittel gereinigt.
- 25 Ausbeute: 654 mg (44 % der Theorie)
R_F-Wert: 0.52 (Kieselgel, Essigester)
- 30

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 239, 241 [M+H]⁺

Beispiel VII

2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

- 5 Zu einer Lösung von 1.80 g 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-formyl-3H-imidazol-4-carbonsäure-methylester in 25 ml Ethanol werden bei Raumtemperatur 0.31 ml Hydrazinhydrat (99%), gelöst in 1 ml Ethanol, zugetropft. Fünf Minuten später werden 1.5 ml konzentrierte Essigsäure zugefügt und das Gemisch wird 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit 10 ml
- 10 Ethanol und 20 ml Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.25 g (74 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 267, 269 [M+H]⁺

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 1.80 (s, 3H); 5.28 (s, 2H); 8.38 (s, 1H); 12.99 (s, 1H) ppm

15

Beispiel VIII

2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-formyl-3H-imidazol-4-carbonsäure-methylester

- Zu einer Lösung von 13.5 g 2-Brom-1-(2-butin-1-yl)-1H-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester in 220 ml Tetrahydrofuran werden unter Argon-Atmosphäre bei -70°C
- 20 43 ml einer 1M Lösung von Diisobutyl-aluminiumhydrid in Tetrahydrofuran innerhalb 20 Minuten zugetropft. Es wird weitere vier Stunden bei -70°C gerührt, dann werden 20 ml einer Mischung aus 1M Salzsäure und Tetrahydrofuran zugetropft. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur werden ca. 200 ml Wasser hinzugegeben und dreimal mit je 70 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet
- 25 und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigester (80:20 auf 50:50) als Laufmittel gereinigt
- Ausbeute: 6.40 g (52% der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 285, 287 [M+H]⁺

- ¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 1.80 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 5.11 (s, 2H); 10.12 (s, 1H) ppm
- 30

Beispiel IX2-Brom-1-(2-buten-1-yl)-1H-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester

- Eine Lösung von 15.0 g 2-Brom-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester, 5.15 ml 1-Brom-2-buten und 50 ml N,N-Diisopropylethylamin in 280 ml Tetrahydrofuran wird
- 5 eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird eingedampft, der Rückstand mit ca. 100 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 70 ml Essigester extrahiert. Die Extrakte werden mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Methylencchlorid/Ethanol (100:0 auf 98:2) als Laufmittel gereinigt.
- 10 Ausbeute: 13.50 g (75 % der Theorie)
R_F-Wert: 0.82 (Kieselgel, Methylencchlorid/Ethanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 315, 317 [M+H]⁺

15 Beispiel X

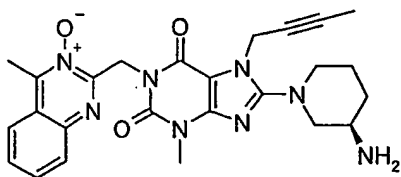
3-Chlormethyl-isochinolin-2-oxid

- Hergestellt durch Behandeln von 3-Chlormethyl-isochinolin mit 35 %iger Wasserstoffperoxid-Lösung in Eisessig bei 70°C.
- R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 98:2)
- 20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 194, 196 [M+H]⁺

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

- 5 1-[(4-Methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-
piperidin-1-yl)-xanthin



- 10 Ein Gemisch aus 121 mg 1-[(4-Methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin und 0.59 ml Trifluoressigsäure in 4 ml Methylenchlorid wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid und Wasser verdünnt, mit 1 N Natronlauge alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extra-
- 15 hiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es bleibt ein bräunlicher Feststoff zurück.

Ausbeute: 84 mg (84 % der Theorie)

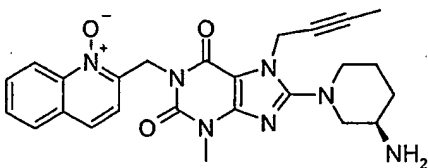
R_F-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

- 20 Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 489 [M+H]⁺

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 25 (1) 1-[(1-Oxy-chinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



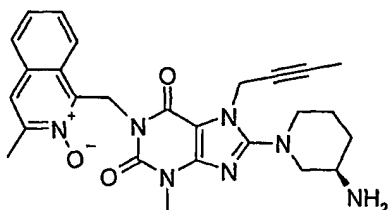
(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid)

R_F-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

5

(2) 1-[(3-Methyl-2-oxy-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

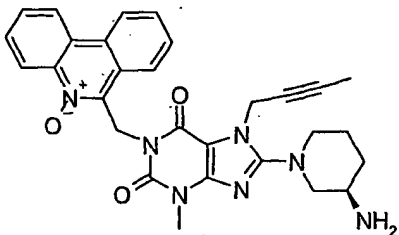


(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid)

10 R_F-Wert: 0.39 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

15 (3) 1-[(5-Oxy-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

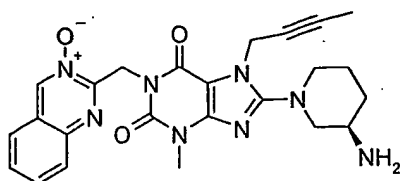


(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid)

R_F-Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 524 [M+H]⁺

(4) 1-[(3-Oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

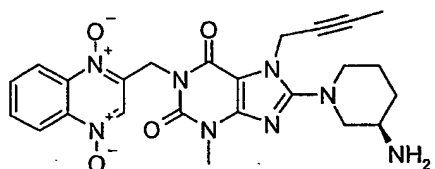


(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid)

R_F-Wert: 0.41 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

- 5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 475 [M+H]⁺

(5) 1-[(1,4-Dioxy-chinoxalin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

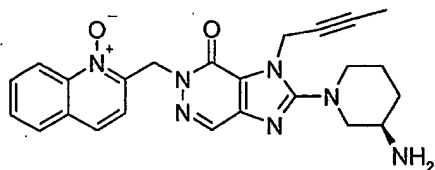


- 10 (Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid)

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 491 [M+H]⁺

- 15 (6) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-oxy-chinolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



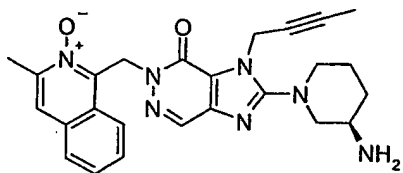
(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid)

R_F-Wert: 0.33 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

- 20

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 444 [M+H]⁺

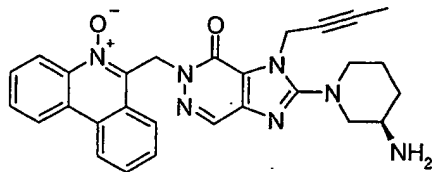
(7) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-methyl-2-oxy-isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



5 R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 458 [M+H]⁺

(8) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(5-oxy-phenanthridin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



10

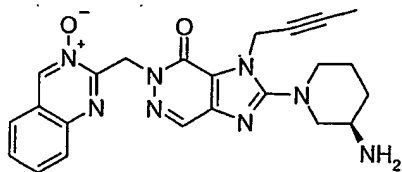
(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid)

R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺

15

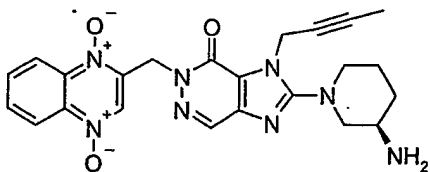
(9) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



20 R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 445 [M+H]⁺

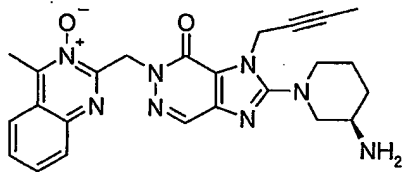
(10) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(1,4-dioxy-chinoxalin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



R_f -Wert: 0.26 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 461 [M+H]⁺

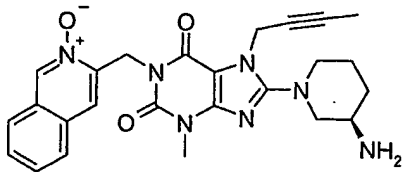
(11) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(4-methyl-3-oxo-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



R_f -Wert: 0.60 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺

(12) 1-[(2-Oxy-isochinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

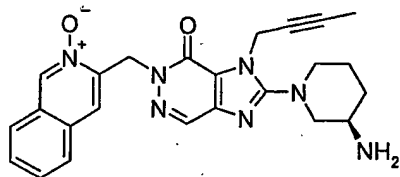


(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid)

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

(13) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-(2-oxy-isochinolin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



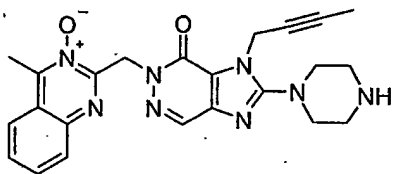
(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid)

- 5 R_f -Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 444 [M+H]⁺

10 Beispiel 2

2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(4-methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- Ein Gemisch aus 250 mg 2-Brom-3-(2-buten-1-yl)-5-[(4-methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 250 mg Piperazin in 5 ml N,N-Dimethylformamid wird fünf Minuten in der Mikrowelle bei 200 °C erhitzt.
- Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Kolbenrückstand in Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über
- 20 eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. methanol. Ammoniak (99:0.9:0.1 auf 80:18:2) als Laufmittel gereinigt.
- Ausbeute: 35 mg (14 % der Theorie)
- R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. methanol. Ammoniak = 90:9:1)
- 25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 445 [M+H]⁺

Beispiel 3Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

5

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
10 Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

15 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

20

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

25

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 4Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

5 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
10 Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Herstellungsverfahren:

- 15 Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.
- 20 Tablettengewicht: 220 mg
- Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette
und einseitiger Teilerbe.

Beispiel 5Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

5 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

	Wirksubstanz	150,0 mg
	Milchzucker pulv.	89,0 mg
	Maisstärke	40,0 mg
10	Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
		300,0 mg

15 Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und
20 mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 6Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

5	1 Kapsel enthält:	
	Wirkstoff	150,0 mg
	Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
	Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
10		ca. 420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt. Die End-

15 Mischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 7

20

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

	1 Zäpfchen enthält:	
	Wirkstoff	150,0 mg
25	Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
	Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
	Polyoxyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
		2000,0 mg

30 Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 8Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

5

100 ml Suspension enthalten:

	Wirkstoff	1,00 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
10	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
	Rohrzucker	10,00 g
	Glycerin	5,00 g
	Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
	Aroma	0,30 g
15	Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-

20 Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

25

Beispiel 9Ampullen mit 10 mg WirksubstanzZusammensetzung:

30	Wirkstoff	10,0 mg
	0,01 n Salzsäure s.q.	
	Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

5

Beispiel 10Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz10 Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

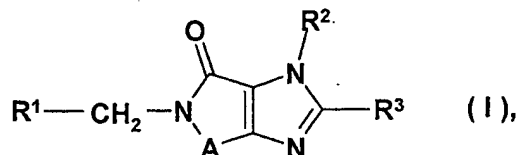
15 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel

5



in denen

10 R^1 eine durch die Reste R^{10} bis R^{12} substituierte Pyridinyl-, Phenylpyridinyl-, (Pyridinylphenyl)carbonyl-, Chinoliny-, Phenylchinoliny-, Isochinoliny-, Phenylisochinoliny- oder Phenanthridinyl-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und

15 R^{10} ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,
eine C_{1-4} -Alkyl-, Hydroxy- oder C_{1-4} -Alkyloxygruppe,
eine Nitro-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)amino-, Pyrrolidin-1-yl-,
Piperidin-1-yl- oder Morpholin-4-yl-Gruppe,
eine C_{1-3} -Alkyl-carbonylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkyl-carbonylamino-
Gruppe,
20 eine C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkyl-sulfonylamino-
Gruppe,
eine C_{1-3} -Alkyl-carbonylgruppe,
eine Cyano-, Aminocarbonyl-, (C_{1-3} -Alkylamino)carbonyl-, [Di-(C_{1-3} -alkyl)-
amino]carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Mor-
25 pholin-4-ylcarbonyl-Gruppe,
eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,
eine C_{1-3} -Alkylsulfanyl-, C_{1-3} -Alkylsulfinyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylgruppe,
eine C_{2-4} -Alkenyl- oder C_{2-4} -Alkinylgruppe,
eine C_{3-4} -Alkenyloxy- oder C_{3-4} -Alkinyloxygruppe,
30 eine C_{3-6} -Cycloalkyl- oder C_{3-6} -Cycloalkyloxygruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe oder eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C₁₋₃-alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

5 R¹¹ und R¹², die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyano-Gruppe bedeuten,

10 oder eine durch die Reste R¹⁰ bis R¹² substituierte Pyridazinyl-, Phenylpyridazinyl-, (Pyridazinylphenyl)carbonyl-, Pyrimidinyl-, Phenylpyrimidinyl-, (Pyrimidinylphenyl)-carbonyl-, Pyrazinyl-, Phenylpyrazinyl-, (Pyrazinylphenyl)carbonyl-, Cinnolinyl-, Phenylcinnolinyl-, Chinazolinyl-, Phenylchinazolinyl-, Phthalazinyl-, Phenylphthalazinyl-, Chinoxaliny-, Phenylchinoxaliny-, Naphthyridinyl- oder Phenylnaphthyridinyl-Gruppe, wobei mindestens ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen
15 durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und R¹⁰ bis R¹² wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20 R² eine 2-Methyl-2-propen-1-yl-, 2-Chlor-2-propen-1-yl- oder 3-Brom-2-propen-1-yl-Gruppe,

eine 1-Buten-1-yl-, 3-Methyl-1-buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl-, 2-Methyl-2-buten-1-yl- oder 2,3-Dimethyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

25 eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe oder

eine Benzyl-, 2-Fluorbenzyl-, 2-Chlorbenzyl-, 2-Brombenzyl- oder 2-Cyanobenzyl-Gruppe,

30 R³ eine 3-Aminopiperidin-1-yl-, 3-Amino-azepan-1-yl-, Piperazin-1-yl- oder [1,4]-Diazepan-1-yl-Gruppe, oder

eine durch die Reste R^4 und R^5 substituierte Aminogruppe, in der

R^4 eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe und

5 R^5 eine 2-Aminoethyl-Gruppe bedeuten, wobei der Ethyl-Teil der 2-Aminoethyl-Gruppe durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

und A eine $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$ Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

10

R^6 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl- oder Arylgruppe bedeutet,

eine durch R^6 substituierte $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe, wobei R^6 wie vorstehend erwähnt

15

definiert ist,

eine $-\text{C}(\text{R}^7)=\text{N}-$ Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

20

R^7 ein ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl- oder Arylgruppe bedeutet,

oder eine $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^7)-$ Gruppe, wobei das Kohlenstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und R^7 wie vorstehend erwähnt

25

definiert ist, bedeuten,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen eine durch R^{10} und R^{11} substituierte Phenylgruppe zu verstehen ist und R^{10} und R^{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30

und die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkenylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

5 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R^1 eine durch die Reste R^{10} und R^{11} substituierte Pyridinyl-, Phenylpyridinyl-, (Pyridinylphenyl)carbonyl-, Chinolinyl-, Phenylchinolinyl-, Isochinolinyl-, Phenylisochinolinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten
10 Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und

R^{10} und R^{11} , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyano-Gruppe
15 bedeuten,

oder eine durch die Reste R^{10} und R^{11} substituierte Pyrimidinyl-, Phenylpyrimidinyl-, (Pyrimidinylphenyl)carbonyl-, Chinazolinyl-, Phenylchinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Phenylchinoxalinyl- oder Naphthyridinyl-Gruppe, wobei mindestens ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert
20 ist, und R^{10} und R^{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R^2 eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

25 R^3 eine 3-Aminopiperidin-1-yl-, Piperazin-1-yl- oder [1,4]-Diazepan-1-yl-Gruppe, oder eine durch die Reste R^4 und R^5 substituierte Aminogruppe, in der

R^4 eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe und
30 R^5 eine 2-Aminoethyl-Gruppe bedeuten, wobei der Ethyl-Teil der 2-Aminoethyl-Gruppe durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

und A eine $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$ Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

5 R^6 eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

oder eine $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^7)-$ Gruppe, wobei das Kohlenstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

10 R^7 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R^1 eine durch die Reste R^{10} und R^{11} substituierte Phenylpyridinyl-, Chinolinyl-, Iso-
20 chinolinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der vorstehend
erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und

R^{10} ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Methoxy- oder Cyano-Gruppe und
 R^{11} ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-Gruppe bedeuten,

25 oder eine durch die Reste R^{10} und R^{11} substituierte Phenylpyrimidinyl-, Chinazolinyl-,
Chinoxalinyl- oder Naphthyridinyl-Gruppe, wobei mindestens ein Stickstoffatom der
vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und R^{10}
und R^{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 R^2 eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

R^3 eine 3-Aminopiperidin-1-yl-, Piperazin-1-yl- oder [1,4]-Diazepan-1-yl-Gruppe, oder

eine durch die Reste R^4 und R^5 substituierte Aminogruppe, in der

R^4 eine Methylgruppe und

5 R^5 eine 2-Aminoethyl-Gruppe bedeuten, wobei der Ethyl-Teil der 2-Aminoethyl-Gruppe durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

und A eine $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$ Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

10

R^6 eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

oder eine $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^7)-$ Gruppe, wobei das Kohlenstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

15

R^7 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

20

4. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, in denen R^1 , R^2 und A wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind und R^3 eine 3-Aminopiperidin-1-yl-Gruppe darstellt, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

25

5. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, in denen R^1 , R^2 und A wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind und R^3 eine Piperazin-1-yl-Gruppe darstellt, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

30

6. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, in denen R^1 , R^2 und A wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind und R^3 eine [1,4]-Diazepan-1-

yl-Gruppe darstellt, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

5

R^1 eine Chinoliny-, Isochinoliny-, Methylisochinoliny- oder Phenanthridiny-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist,

10 eine Chinazoliny- oder Methylchinazoliny-Gruppe, wobei ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist,

oder eine Chinoxalinygruppe, in der beide Stickstoffatome durch Sauerstoffatome substituiert sind,

15

R^2 eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

R^3 eine 3-Aminopiperidin-1-yl- oder eine Piperazin-1-yl-Gruppe

20 und A eine $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$ Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und R^6 eine Methylgruppe bedeutet,

oder eine $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^7)-$ Gruppe, wobei das Kohlenstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und R^7 ein Wasserstoffatom bedeutet,

25

bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

30

8. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (a) 1-[(4-Methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 5 (b) 1-[(1-Oxy-chinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (c) 1-[(3-Methyl-2-oxy-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 10 (d) 1-[(5-Oxy-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (e) 1-[(3-Oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- 15 (f) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-oxy-chinolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,
- (g) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,
- 20 (h) 2-(Piperazin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,
- 25 (i) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,
- (j) 1-[(2-Oxy-isochinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und
- 30

(k) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-(2-oxy-isochinolin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

5 sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

9. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 mit anorganischen oder organischen Säuren.

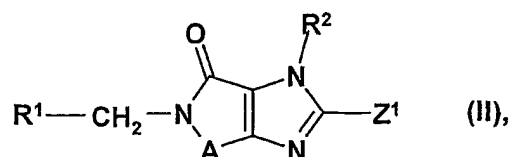
10 10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 9 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

11. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 zur
15 Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 10, dadurch
20 gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß
25 den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

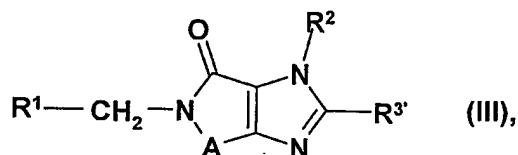


in der

R^1 , R^2 und A wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und Z^1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe darstellt;

- 5 mit R^3 -H, dessen Enantiomeren oder dessen Salzen umgesetzt wird, wobei R^3 wie eingangs erwähnt definiert ist, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^1 , R^2 und A wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind, und R^3 eine der für R^3 eingangs definierten Gruppen darstellt, in denen die Amino- oder Imino-Gruppe durch eine Schutzgruppe geschützt ist, entschützt wird,

15 und/oder

anschließend gegebenenfalls während der Umsetzung verwendete Schutzgruppen abgespalten werden und/oder

20 die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden und/oder

25 die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2004/014399

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D473/04 C07D487/04 A61K31/522 A61K31/5025 A61P5/50
 A61P3/10
 //(C07D487/04, 237:00, 235:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/111051 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 23 December 2004 (2004-12-23) siehe Beispiel 1(1), Seite 47, Beispiel 62-70, 79-81 the whole document	1-13
P, Y	WO 2004/018468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOP) 4 March 2004 (2004-03-04) siehe Definitionen von R1, Seite 201, Zeilen 19-25 und Beispielen the whole document	1-13

 -/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 April 2005

Date of mailing of the international search report

14/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2004/014399

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 2004/050658 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HAUDEL, NORBERT; HIMMELSBACH) 17 June 2004 (2004-06-17) siehe Seiten 9-13 und 59-99 the whole document -----	1-13
Y	WO 02/068420 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSBACH, FRANK; MARK, MICHAEL; ECK) 6 September 2002 (2002-09-06) siehe Anspruch 13, Verbindungen (36),(37) the whole document -----	1-13
P,Y	WO 2004/041820 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOP) 21 May 2004 (2004-05-21) siehe Seite 62,67-72,80,81 -----	1-13
Y	WO 03/104229 A (EISAI CO., LTD; YOSHIKAWA, SEIJI; EMORI, EITA; MATSUURA, FUMIYOSHI; RI) 18 December 2003 (2003-12-18) siehe Defintionen von R1 und die Beispielen -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2004/014399

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004111051 A	23-12-2004	DE 10327439 A1 WO 2004111051 A1 US 2005026921 A1	05-01-2005 23-12-2004 03-02-2005
WO 2004018468 A	04-03-2004	DE 10238243 A1 DE 10312353 A1 AU 2003253418 A1 WO 2004018468 A2 US 2004097510 A1	04-03-2004 30-09-2004 11-03-2004 04-03-2004 20-05-2004
WO 2004050658 A	17-06-2004	DE 10256264 A1 DE 10309927 A1 WO 2004050658 A1 US 2005020574 A1	24-06-2004 16-09-2004 17-06-2004 27-01-2005
WO 02068420 A	06-09-2002	DE 10109021 A1 DE 10117803 A1 DE 10140345 A1 DE 10203486 A1 BG 108093 A BR 0207767 A CA 2435730 A1 CN 1492870 A CZ 20032296 A3 EE 200300409 A WO 02068420 A1 EP 1368349 A1 HU 0303614 A2 JP 2004522786 T MX PA03007349 A NO 20033726 A PL 362737 A1 SK 10532003 A3 US 2002198205 A1 US 2004077645 A1 US 2004087587 A1 ZA 200305498 A	05-09-2002 24-10-2002 27-02-2003 31-07-2003 31-08-2004 30-03-2004 06-09-2002 28-04-2004 12-11-2003 15-12-2003 06-09-2002 10-12-2003 01-03-2004 29-07-2004 04-12-2003 21-08-2003 02-11-2004 02-03-2004 26-12-2002 22-04-2004 06-05-2004 07-05-2004
WO 2004041820 A	21-05-2004	DE 10251927 A1 AU 2003293649 A1 WO 2004041820 A1 US 2004138214 A1	19-05-2004 07-06-2004 21-05-2004 15-07-2004
WO 03104229 A	18-12-2003	AU 2003241960 A1 CA 2485641 A1 EP 1514552 A1 WO 03104229 A1 US 2004116328 A1	22-12-2003 18-12-2003 16-03-2005 18-12-2003 17-06-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP2004/014399

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D473/04 C07D487/04 A61K31/522 A61K31/5025 A61P5/50 A61P3/10 //(C07D487/04, 237:00, 235:00)		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 2004/111051 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 23. Dezember 2004 (2004-12-23) siehe Beispiel 1(1), Seite 47, Beispiel 62-70, 79-81 das ganze Dokument	1-13
P,Y	WO 2004/018468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOP) 4. März 2004 (2004-03-04) siehe Definitionen von R1, Seite 201, Zeilen 19-25 und Beispielen das ganze Dokument	1-13
----- -/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie </div> </div>		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 8. April 2005		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 14/04/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Scruton-Evans, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP2004/014399

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	WO 2004/050658 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HAUDEL, NORBERT; HIMMELSBACH) 17. Juni 2004 (2004-06-17) siehe Seiten 9-13 und 59-99 das ganze Dokument -----	1-13
Y	WO 02/068420 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSBACH, FRANK; MARK, MICHAEL; ECK) 6. September 2002 (2002-09-06) siehe Anspruch 13, Verbindungen (36),(37) das ganze Dokument -----	1-13
P,Y	WO 2004/041820 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOP) 21. Mai 2004 (2004-05-21) siehe Seite 62,67-72,80,81 -----	1-13
Y	WO 03/104229 A (EISAI CO., LTD; YOSHIKAWA, SEIJI; EMORI, EITA; MATSUURA, FUMIYOSHI; RI) 18. Dezember 2003 (2003-12-18) siehe Definitionen von R1 und die Beispielen -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP2004/014399

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004111051 A	23-12-2004	DE 10327439 A1 WO 2004111051 A1 US 2005026921 A1	05-01-2005 23-12-2004 03-02-2005
WO 2004018468 A	04-03-2004	DE 10238243 A1 DE 10312353 A1 AU 2003253418 A1 WO 2004018468 A2 US 2004097510 A1	04-03-2004 30-09-2004 11-03-2004 04-03-2004 20-05-2004
WO 2004050658 A	17-06-2004	DE 10256264 A1 DE 10309927 A1 WO 2004050658 A1 US 2005020574 A1	24-06-2004 16-09-2004 17-06-2004 27-01-2005
WO 02068420 A	06-09-2002	DE 10109021 A1 DE 10117803 A1 DE 10140345 A1 DE 10203486 A1 BG 108093 A BR 0207767 A CA 2435730 A1 CN 1492870 A CZ 20032296 A3 EE 200300409 A WO 02068420 A1 EP 1368349 A1 HU 0303614 A2 JP 2004522786 T MX PA03007349 A NO 20033726 A PL 362737 A1 SK 10532003 A3 US 2002198205 A1 US 2004077645 A1 US 2004087587 A1 ZA 200305498 A	05-09-2002 24-10-2002 27-02-2003 31-07-2003 31-08-2004 30-03-2004 06-09-2002 28-04-2004 12-11-2003 15-12-2003 06-09-2002 10-12-2003 01-03-2004 29-07-2004 04-12-2003 21-08-2003 02-11-2004 02-03-2004 26-12-2002 22-04-2004 06-05-2004 07-05-2004
WO 2004041820 A	21-05-2004	DE 10251927 A1 AU 2003293649 A1 WO 2004041820 A1 US 2004138214 A1	19-05-2004 07-06-2004 21-05-2004 15-07-2004
WO 03104229 A	18-12-2003	AU 2003241960 A1 CA 2485641 A1 EP 1514552 A1 WO 03104229 A1 US 2004116328 A1	22-12-2003 18-12-2003 16-03-2005 18-12-2003 17-06-2004